ANNEXE

Bonnes pratiques cliniques pour les essais de médicaments

- CHAPITRE 1 : PROTECTION DES PERSONNES PARTICIPANT AUX ESSAIS ET CONSULTATION DES COMITÉS D'ÉTHIQUE
    - Protection des personnes participant aux essais
    - Comités d'éthique
    - Consentement éclairé
- CHAPITRE 2 : RESPONSABILITÉS
    - Promoteur
    - Moniteur
    - Investigateur
- CHAPITRE 3 : RECUEIL ET GESTION DES DONNEES
    - Investigateur
    - Promoteur et Moniteur
    - Archivage des données
    - Langues et terminologie
- CHAPITRE 4 : STATISTIQUES
    - Méthodes statistiques
    - Randomisation et procédures en insu
    - Analyses statistiques
- CHAPITRE 5 : ASSURANCE DE QUALITE
- GLOSSAIRE

Introduction

Le présent document doit être lu et interprété à la lumière des arrêtés 387 et 388 du 31 juillet 2006

Une bonne pratique dans un essai clinique est une norme de qualité éthique et scientifique internationale s'appliquant à la conception et à la réalisation d'essais auxquels participent des sujets humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais. Le respect d'une telle norme garantit au public la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets participant à l'essai conformément aux principes découlant de la Déclaration d'Helsinki, ainsi que la fiabilité des résultats de ces essais cliniques.

L'objectif du présent document est d'établir les principes de bonnes pratiques cliniques pour les essais cliniques chez l'homme en Algérie. Ces principes concernent essentiellement l'industrie pharmaceutique, mais aussi toutes les parties qui contribuent à produire des données cliniques en vue de l'enregistrement de médicaments. Ils s'appliquent aux quatre phases de l'évaluation clinique des médicaments y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence. De plus, ils peuvent être appliqués plus largement par toute personne entreprenant des études expérimentales chez l'homme.

Toutes les parties intervenant dans l'évaluation des médicaments s'engagent à mener ces études selon ces principes dans un climat de confiance mutuelle. Pour garantir les droits et la protection des personnes qui se prêtent à des essais, pour établir la crédibilité des données et pour améliorer la qualité éthique, scientifique et technique des essais, il est nécessaire de formaliser à l'avance et par écrit des procédures concernant leur organisation et leur conduite, le recueil des données, les documents et les vérifications. Un projet rigoureux sur le plan statistique est essentiel ; il est d'ailleurs contraire à l'éthique de faire participer des êtres humains à des essais qui sont mal conçus et qui seraient mal conduits. Le respect de telles procédures permet d'attester que toutes les données, toutes les informations et tous les documents ont été correctement produits, consignés et rapportés.

CHAPITRE 1: PROTECTION DES PERSONNES PARTICIPANT AUX ESSAIS ET CONSULTATION DES COMITÉS D'ÉTHIQUE

Protection des personnes participant aux essais

1.1 La version en vigueur de la déclaration d'Helsinki constitue la base éthique d'essais cliniques. Elle doit être entièrement connue et suivie par toute personne engagée dans une activité de recherche chez l'homme.
1.2 La protection et le bien-être des personnes participant à l'essai relèvent en dernier ressort de la responsabilité de l'investigateur, mais l'existence d'un comité d'éthique et l'obtention du consentement libre et éclairé apportent, pour la protection de ces personnes, des garanties indépendantes.

Comités d'éthiques

1.3 Le promoteur et (ou) l'investigateur doivent demander l'avis d'un comité d'éthique sur l'adéquation du protocole (y compris ses annexes) à l'essai, ainsi que sur les méthodes et les documents utilisés pour l'information des personnes et le recueil de leur consentement éclairé.

1.4 Le comité d'éthique doit être informé de toute modification du protocole et de tout événement indésirable grave ou inattendu survenant durant l'essai et pouvant affecter la sécurité des personnes ou la conduite de l'essai. Son avis doit être demandé si une réévaluation des aspects éthiques de l'essai s'avère indispensable.

1.5 L'essai ne peut être mis en route avant que le comité d'éthique n'ait émis un avis favorable sur les procédures et la documentation. Le promoteur et l'investigateur doivent prendre en compte les recommandations du comité d'éthique.

1.6 Lors de la soumission d'un projet d'essai clinique à un comité d'éthique, celui-ci doit considérer les points suivants :

a) la capacité, pour l'investigateur, de réaliser l'essai, eu égard à ses qualifications, son expérience, son équipe et ses moyens logistiques, compte tenu des informations dont dispose le Comité ;

b) l'adéquation du protocole aux objectifs de l'étude ; son efficience scientifique, c'est-à-dire la possibilité de parvenir à des conclusions sûres avec une exposition aussi limitée que possible pour les personnes ; et la justification des risques et inconvénients prévisibles par rapport aux avantages prévus pour les personnes participantes et (ou) d'autres personnes ;

c) la qualité et le caractère complet des informations écrites à communiquer aux personnes, à leurs proches, à leurs tuteurs et, s'il y a lieu, à leurs représentants légaux ;

d) la façon dont le recrutement et l'information des personnes sont menés, ainsi que les modalités de recueil du consentement. Toutes les informations destinées aux personnes sollicitées et (ou) à leurs représentants légaux doivent être soumises dans leur forme définitive ;

e) les dispositions prévoyant l'indemnisation et (ou) le traitement en cas de dommages ou de décès d'une personne si ceux-ci peuvent être attribués à un essai clinique, et toute assurance ou indemnité couvrant la responsabilité civile de l'investigateur et du promoteur ;

f) la mesure dans laquelle les investigateurs et les personnes participantes pourraient être rémunérés ou recevoir une indemnité pour leur participation.

1.7 Le comité d'éthique doit émettre son avis par écrit, dans un délai raisonnable, en identifiant avec précision l'essai, les documents étudiés et la date de l'examen.

Consentement éclairé

1.8 Les Principes du consentement éclairé figurant dans la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki doivent être respectés lors de chaque essai clinique.

1.9 Chaque fois que cela est possible, les informations doivent être données à la fois oralement et par écrit. Aucune personne ne peut être forcée à participer à un essai. Les personnes, leur famille, leurs tuteurs ou, le cas échéant, leurs représentants légaux doivent avoir toute latitude de s'enquérir des modalités de l'essai. Les informations doivent préciser clairement que le refus de participer à un essai ou le retrait de l'essai à n'importe quel stade n'entraîne aucun désavantage pour la prise en charge ultérieure de la personne. Celle-ci doit disposer d'un délai suffisant pour décider si elle souhaite participer à l'essai.

1.10 La personne doit être informée du fait que des informations personnelles pourront être étudiées durant l'audit par les autorités compétentes et des personnes habilitées ; elles seront traitées et conservées de façon à maintenir la plus stricte confidentialité.

1.11 La personne doit être informée des procédures d'indemnisation et de traitement prévues au cas où elle subirait des dommages ou une invalidité du fait de sa participation à l'essai.

1.12 Si une personne consent à participer, après avoir reçu des explications complètes et compréhensibles concernant l'essai (ses objectifs, les bénéfices attendus pour les personnes participantes et (ou) pour des tiers, les traitements de référence ou les placebos, les risques et les inconvénients — par exemple : des procédures invasives — et, le cas échéant, une explication de tout traitement classique et reconnu de remplacement), son consentement doit être consigné de façon appropriée. Il doit être confirmé soit par la signature datée de la personne, soit par la signature d'un témoin indépendant qui atteste par écrit l'assentiment de l'intéressé. Dans les deux cas, la signature confirme que le consentement repose sur une information bien comprise et que la personne a librement choisi de participer à l'essai, sans préjudice de ses droits juridiques et éthiques, tout en ayant la possibilité de se retirer de l'essai sans devoir en indiquer la raison, sauf en cas de survenue d'un événement indésirable.

1.13 Lorsque le patient est incapable de donner personnellement son consentement (en cas, par exemple, d'inconscience, de troubles mentaux ou de handicap mental sévères), son inclusion dans un essai peut être acceptable si le comité d'éthique donne son accord de principe et si l'investigateur est d'avis que la participation de ce patient est de son intérêt et contribuera à son bien-être. L'accord d'un représentant juridiquement qualifié partageant cet avis doit également être consigné par écrit, signé et daté. L'impossibilité d'obtenir ni un consentement éclairé écrit, ni un consentement oral attesté par écrit par un témoin, doit être consignée et motivée par écrit par l'investigateur.

1.14 Un consentement écrit et signé doit toujours être obtenu de la personne elle-même dans un essai sans finalité thérapeutique, à savoir lorsque l'intéressé ne peut en retirer aucun bénéfice clinique direct.

1.15 Toute information qui devient disponible au cours d'un essai et qui peut avoir des implications pour les personnes participant à l'essai doit leur être fournie par l'investigateur.

CHAPITRE 2: RESPONSABILITÉS

Note : Les responsabilités concernant le recueil et la gestion des données, l'archivage, les statistiques et l'assurance de qualité sont traitées dans les chapitres suivants.

Promoteur

2.1 Le promoteur doit établir des procédures opératoires standard détaillées ayant pour but de faire respecter les bonnes pratiques cliniques. Il doit conduire un audit interne de l'essai. Il doit convenir avec l'investigateur de la répartition des responsabilités (voir point 2.3 k).

2.2 Le promoteur et l'investigateur doivent signer le protocole pour marquer leur accord sur les modalités de l'essai clinique et les moyens d'enregistrer les données (par exemple : les cahiers d'observation). Toute modification du protocole doit être agréée par le promoteur et l'investigateur avant que la modification ne soit mise en œuvre. Tout accord de ce type doit être consigné.

2.3 Responsabilités particulières du promoteur :

a) sélectionner l'investigateur, en veillant à ce que le site de l'essai et les moyens logistiques soient adaptés et disponibles ; s'assurer des qualifications de l'investigateur, ainsi que de sa disponibilité pour toute la durée de l'essai ; s'assurer de son accord pour entreprendre l'essai conformément au protocole et selon les bonnes pratiques cliniques, y compris son acceptation des procédures de vérification, d'audit et d'inspection ;

b) Fournir à l'investigateur les données chimiques / pharmaceutiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques (y compris les essais antérieurs et les essais en cours), qui doivent être suffisantes pour justifier la nature, la taille et la durée de l'essai ; ceci constitue une condition préalable à la planification de l'essai. Le promoteur doit de plus transmettre à l'investigateur toute nouvelle information devenant disponible au cours de l'essai et pouvant avoir des conséquences pour l'essai. Toutes les informations nécessaires doivent figurer dans la brochure de l'investigateur qui doit être complétée et mise à jour par le promoteur chaque fois que de nouvelles informations pertinentes sont disponibles ;

c) soumettre (le cas échéant) la notification ou la demande aux autorités concernées et assurer la présentation de tous les documents requis au comité d'éthique ; communiquer toute modification ou toute violation du protocole, si celle-ci peut avoir une influence sur la sécurité des personnes ; informer l'investigateur et les autorités concernées de l'arrêt prématuré d'un essai, et des raisons de cet arrêt ;

d) Fournir le ou les médicaments étudiés, d'une composition parfaitement définie, préparés Conformément aux bonnes pratiques de fabrication, conditionnés et étiquetés de façon à garantir une éventuelle procédure en insu.
Un nombre suffisant d'échantillons de chaque lot et un registre des données analytiques et des caractéristiques doivent être conservés pour référence, afin qu'un laboratoire indépendant puisse revérifier les médicaments étudiés, par exemple pour leur bioéquivalence.
Un registre des quantités fournies des médicaments étudiés doit être conservé avec les numéros de lot ou de série. Le promoteur doit s'assurer que l'investigateur établit à l'intérieur de son établissement un système pour que les médicaments étudiés soient manipulés, stockés et utilisés en toute sécurité (voir point 2.5 j) ;

e) désigner des moniteurs formés et l'ensemble des personnels intervenant dans la recherche clinique, et assurer leur formation continue ;

f) désigner des personnes ou des comités appropriés assurant la direction et la surveillance de l'essai, le recueil, la gestion et le traitement statistique des données et la rédaction du rapport de l'essai ;

g) examiner immédiatement avec l'investigateur tous les événements indésirables graves ; prendre les mesures requises pour assurer la sécurité des personnes participant à l'essai ; et informer les autorités compétentes selon les dispositions en vigueur ;

h) communiquer immédiatement à l'investigateur toute information ayant des conséquences directes pour l'essai et devenant disponible au cours de celui-ci, et s'assurer que le comité d'éthique soit informé si nécessaire par le ou les investigateurs ;

i) assurer la préparation d'un rapport final complet de l'essai, qui puisse être utilisé en vue de l'enregistrement du médicament, que l'essai ait été achevé ou non. Des mises à jour concernant la sécurité d'emploi du médicament peuvent être exigées. Pour les essais de longue durée, un rapport annuel pourra être demandé par les autorités ;

j) donner une indemnisation ou un traitement adéquat aux personnes participantes ou à leurs ayants droits en cas de dommage ou de décès dus à l'essai ; assurer à l'investigateur une protection juridique et financière, sauf pour les cas de comportement délictueux et (ou) de négligence ;

k) convenir avec le ou les investigateurs de la répartition des responsabilités pour le traitement des données, l'analyse statistique, le rapport des résultats et d'une ligne de conduite en matière de publication.

Moniteur

2.4 Le moniteur est le lien de communication principal entre le promoteur et l'investigateur. Responsabilités du moniteur :

a) travailler conformément à une procédure opératoire standard prédéterminée, rendre visite à l'investigateur avant, durant et après l'essai afin de contrôler le respect du protocole et de s'assurer que toutes les données sont correctement et complètement enregistrées et figurent dans les rapports, et que le consentement éclairé est obtenu de chaque personne et consigné avant sa participation à l'essai ;

b) s'assurer que le lieu où l'essai est réalisé dispose d'une surface, de moyens logistiques (y compris de laboratoire), d'équipement et d'un personnel adéquats, et que suffisamment de personnes sont susceptibles d'être incluses dans l'essai pendant toute sa durée ;

c) s'assurer que tout le personnel assistant l'investigateur durant l'essai a été correctement informé des modalités de l'essai et s'y conforme ;

d) mettre en place un moyen de communication rapide entre l'investigateur et le promoteur ;

e) comparer les cahiers d'observation avec les données de base et informer l'investigateur de toute erreur ou omission ;

f) vérifier que le stockage, la distribution, les retours et la tenue à jour du stock du ou des médicaments étudiés assurent la sécurité, sont appropriés et conformes à la réglementation de l'Etat membre (voir point 2.5.j) ;

g) assister l'investigateur dans toute procédure de notification ou de demande ;

h) assister l'investigateur dans la préparation du rapport au promoteur concernant les données et les résultats de l'essai ;

i) après chaque visite et après tout appel téléphonique, échange de lettres et autres contacts pertinents avec l'investigateur, en faire rapport par écrit (rapport du moniteur) au promoteur et au comité directeur, s'il existe (méthode des traces écrites systématiques préconisée par les professionnels de l'audit).

Investigateur

2.5 Responsabilités de l'investigateur :

a) être tout à fait familiarisé avec les propriétés du ou des médicaments étudiés, décrits dans la brochure de l'investigateur ;

b) s'assurer qu'il dispose de suffisamment de temps pour conduire et mener à bien l'essai, et dispose pour toute la durée de celui-ci d'un personnel et de moyens logistiques (y compris de laboratoire) appropriés ; s'assurer que d'autres essais ne détournent pas de l'essai en cours des participants ou des moyens indispensables ;

c) indiquer le nombre de patients qui auraient satisfait durant la période précédant l'essai aux critères d'inclusion prévus, afin de donner des assurances quant aux possibilités de recrutement ;

d) soumettre au promoteur et - le cas échéant - aux autorités concernées un curriculum vitæ à jour et toutes autres références utiles ;

e) accepter et signer le protocole avec le promoteur ; confirmer par écrit qu'il a lu et compris le protocole et qu'il mènera l'essai conformément au protocole et aux bonnes pratiques cliniques, en acceptant la surveillance du moniteur et les procédures de contrôle ; convenir avec le promoteur d'une ligne de conduite en matière de publication ;

f) nommer, si nécessaire, un coordonnateur local afin d'aider à la gestion de l'essai ;

g) soumettre la notification ou la demande aux instances concernées, y compris la direction de l'hôpital et le comité d'éthique, conjointement avec le promoteur si nécessaire ;

h) fournir des informations à tous les membres du personnel intervenant dans l'essai ou la prise en charge des patients ;

i) obtenir le consentement éclairé des personnes participant à l'essai avant leur inclusion, conformément aux principes énoncés aux points 1.8 à 1.15 ;

j) établir un système qui assure que les livraisons par le promoteur des médicaments pour l'étude sont correctement réceptionnées par une personne responsable (par exemple, un pharmacien), que ces livraisons sont enregistrées, que les médicaments étudiés sont manipulés et stockés de façon à assurer une parfaite sécurité, que les médicaments étudiés ne sont délivrés qu'à des personnes participant à l'essai conformément au protocole et que tout médicament inutilisé est renvoyé au promoteur.

A la fin de l'essai, on doit pouvoir constater la concordance des quantités livrées avec les quantités utilisées ou retournées. Toute divergence doit être justifiée. Les certificats de réception et de retour doivent être signés ;

k) gérer les procédures relatives aux codes et aux documents avec un soin tout particulier, et s'assurer que l'anonymat n'est levé que conformément au protocole, et que le moniteur est consulté ou informé lorsque cette opération est réalisée ;

l) recueillir, enregistrer et rapporter correctement les données ;

m) notifier immédiatement les événements indésirables graves au promoteur, aux comités d'éthique s'il y a lieu et aux autorités concernées si elles le requièrent, et fournir la documentation qui s'y rapporte ; prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes participantes ;

n) mettre toutes les données à la disposition du promoteur ou du moniteur et (ou) des autorités

concernées, si elles le requièrent, à des fins de validation, d'audit ou d'inspection ;

o) signer et transmettre les données (cahier d'observation), résultats et interprétations (analyses et rapports) de l'essai au promoteur et aux autorités concernées, si elles le requièrent. Les investigateurs associés et les responsables des analyses (y compris les analyses statistiques) et de l'interprétation des résultats doivent contresigner ces documents ;

p) adopter et signer le rapport final de l'essai. Pour des essais multicentriques, la signature du coordonnateur peut suffire si cela est prévu par le protocole ;

q) veiller à ce que tous les personnels intervenant dans l'essai respectent la confidentialité de toutes les informations concernant les personnes participantes, ainsi que des informations fournies par le promoteur ;

r) respecter les points suivants relatifs aux soins aux personnes participantes :
• si nécessaire, un équipement de réanimation doit être immédiatement disponible en cas d'urgence ;

• l'investigateur est médicalement responsable des personnes placées sous sa responsabilité pour la durée de l'essai et doit s'assurer que des soins médicaux appropriés continuent à leur être prodigués après l'essai;

• en cas de résultats de laboratoire ou de données cliniques anormaux, la personne participante doit bénéficier d'un suivi après la fin de l'essai ;

• s'il y a lieu, les personnes participantes doivent être munies d'une carte indiquant leur participation à un essai clinique. Les adresses et numéros de téléphone de contact doivent être indiqués au cas où une intervention serait nécessaire en dehors du lieu de l'essai ;
• le dossier médical doit clairement indiquer que la personne participe à un essai clinique ;
• le médecin de famille doit normalement être informé, avec le consentement de l'intéressé.

CHAPITRE 3 : RECUEIL ET GESTION DES DONNÉES

Investigateur

3.1 L'investigateur s'engage à s'assurer que les observations et les résultats sont correctement et complètement enregistrés dans les cahiers d'observation et signés.

3.2 Les données peuvent faire l'objet d'un enregistrement informatique si le système est contrôlé en conformité avec les dispositions du guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

3.3 Si les données concernant l'essai sont directement informatisées, il faut des garanties suffisantes quant à leur validation ; en particulier il est nécessaire de disposer d'un document édité, daté et signé et de copies de sauvegarde. Les systèmes informatiques doivent être validés et un mode d'emploi détaillé doit être fourni et maintenu à jour.

3.4 Toutes les corrections apportées au cahier d'observation et sur tout autre document concernant les données brutes sur support papier doivent être effectuées de manière à ne pas rendre illisibles les inscriptions originales. Les données correctes doivent être insérées avec les raisons de la correction, datées et paraphées par l'investigateur. En ce qui concerne le traitement informatique des données, seules des personnes autorisées doivent être en mesure de saisir ou de modifier des données dans le système et un registre des modifications et suppressions doit être conservé.

3.5 Si des données sont modifiées durant le traitement, la transformation doit faire l'objet de justifications écrites et la procédure doit être validée.

3.6 Les résultats de laboratoire doivent toujours être reportés, avec les valeurs de référence normales,

sur le cahier d'observation ou annexés à ce dernier. Les valeurs qui ne se situent pas dans la plage de référence admise ou qui présentent des divergences significatives par rapport à des valeurs antérieures doivent être examinées et commentées par l'investigateur.

3.7 Des données autres que celles prévues par le protocole peuvent apparaître sur le cahier d'observation. Elles doivent être identifiées comme étant des observations additionnelles et leur portée doit être indiquée par l'investigateur.

3.8 Les unités de mesure doivent toujours être précisées. La transformation d'unités doit toujours être indiquée et justifiée.

3.9 L'investigateur doit toujours tenir un registre confidentiel pour permettre l'identification sans ambiguïté de chaque patient.

Promoteur et moniteur

3.10 Le promoteur doit utiliser des programmes de traitement des données validés, fiables, accompagnés de modes d'emploi adéquats pour les utilisateurs.

3.11 Des mesures adaptées doivent être prises par le moniteur pour éviter que des données manquantes soient négligées ou que soient enregistrées des données incohérentes. Il faut indiquer clairement si une procédure informatique attribue des valeurs manquantes.

3.12 Lorsque des systèmes de traitement informatique des données ou d'entrée télématique sont utilisés, les procédures opératoires standard de ces systèmes doivent être disponibles. Ces systèmes doivent être conçus pour permettre une correction après chargement et cette correction doit apparaître dans un dossier d'audit (voir points 3.4 et 3.16).

3.13 Le promoteur doit assurer la plus grande précision possible lors de la transformation de données. Il doit toujours être possible d'obtenir une édition informatique qui puisse être comparée avec les observations et les résultats originaux.

3.14 Le promoteur doit être en mesure d'identifier toutes les données relatives à chaque patient à l'aide d'un code ne présentant aucune ambiguïté (voir point 3.9).

3.15 Si des données sont transformées en cours de traitement, la transformation doit être explicitée et la méthode validée.

3.16 Le promoteur doit tenir à jour une liste des personnes autorisées à apporter des corrections. Il doit protéger l'accès aux données à l'aide de systèmes de sécurité appropriés.

Archivage des données

3.17 L'investigateur doit conserver une liste des codes d'identification des patients pendant au moins 15 ans après l'achèvement ou l'arrêt prématuré de l'essai. Les dossiers des malades et les autres données de base doivent être conservés aussi longtemps que l'hôpital, l'établissement ou le cabinet médical le permettent, mais pas moins de 15 ans. Le promoteur ou le propriétaire suivant doit conserver toute autre documentation relative à l'essai pendant toute la durée de vie du médicament. Les données archivées peuvent être conservées sur microfiches ou sur support informatique, pour autant qu'il y ait un système de sauvegarde et qu'une copie sur papier puisse être obtenue si nécessaire.

3.18 Le protocole, la documentation, les avis ou autorisations et tous les autres documents concernant l'essai, y compris les certificats d'audit et d'inspection, doivent être conservés par le promoteur dans le dossier de référence de l'essai.

3.19 Les données relatives aux événements indésirables doivent toujours figurer dans le dossier de référence de l'essai.

3.20 Le rapport final doit être conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant pendant 5 ans au-delà de la vie du médicament. Tout changement de propriété des données doit être consigné.

3.21 Toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées si elles le requièrent.

Langues et terminologie

3.22 Toutes les informations écrites et tout autre matériel fournis aux personnes participantes et au personnel para-médical doivent utiliser une langue et une terminologie facilement compréhensibles.

3.23 Les autorités compétentes ont donné leur accord pour accepter les cahiers d'observation en anglais.

CHAPITRE 4 : STATISTIQUE

4.1 Le recours à des compétences biostatistiques est requis avant et durant l'essai, c'est-à-dire depuis la conception du protocole jusqu'à la rédaction du rapport final.

4.2 Il revient au promoteur et à l'investigateur de décider ensemble où et par qui les travaux statistiques seront effectués.

Méthodes statistiques

4.3 L'intégrité scientifique d'un essai clinique et la crédibilité des données produites dépendent en premier lieu de la conception de l'essai. Dans le cas d'essais comparatifs, le protocole doit par conséquent décrire :

a) une justification a priori de la différence recherchée entre les traitements que l'essai est supposé mettre en évidence et la capacité de détecter cette différence, prenant en compte d'une part les informations cliniques et scientifiques et d'autre part la signification clinique des différences statistiques ;

b) Les mesures prises pour éviter les biais, en particulier les méthodes de randomisation lorsqu'elles sont applicables.

Randomisation et procédures en insu

4.4 En cas de randomisation, la procédure doit être décrite. Lorsqu'un code scellé pour chaque traitement individuel a été fourni dans le cadre d'un essai en insu avec randomisation, il doit être conservé sur le site d'investigation et par le promoteur.

4.5 Dans le cas d'un essai en simple ou double insu, le protocole doit préciser les conditions dans lesquelles l'anonymat peut ou doit être levé. En cas d'urgence, il faut pouvoir déterminer quel a été le traitement d'une personne déterminée. Le système ne doit permettre l'accès à la clé du code que pour une personne à la fois. Il faut justifier la levée de l'anonymat dans le cahier d'observation.

Analyses statistiques

4.6 Le protocole doit préciser le ou les types d'analyse statistique qui seront utilisés. Toute déviation ultérieure par rapport à ce plan doit être décrite et justifiée dans le rapport final de l'essai. Le plan

d'analyse et son exécution doivent être réalisés ou confirmés par un statisticien identifié, ayant une qualification et une expérience appropriées. L'éventualité et les circonstances d'analyses intermédiaires doivent également être précisées dans le protocole.

4.7 L'investigateur et le moniteur doivent faire en sorte que les données collectées soient de qualité élevée. Le statisticien doit assurer l'intégrité des données lors de leur traitement.

4.8 Les résultats des analyses statistiques seront présentés de manière à faciliter l'interprétation de leur signification clinique ; par exemple, par des estimations de l'ordre de grandeur de l'effet ou de la différence des traitements avec des intervalles de confiance, plutôt que de se baser uniquement sur des calculs de signification statistique.

4.9 Les analyses statistiques doivent rendre compte des données manquantes, inutilisées ou erronées. Toutes les omissions de ce type doivent donner lieu à une documentation afin d'en permettre l'examen.

CHAPITRE 5 : ASSURANCE DE QUALITÉ

5.1 Le promoteur doit mettre en œuvre un système d'assurance de qualité comportant tous les éléments mentionnés dans ce chapitre et définis dans le glossaire.

5.2 Toutes les observations et conclusions doivent être vérifiables. Ceci se révèle particulièrement important pour la crédibilité des données et pour garantir que les conclusions présentées sont correctement déduites des données brutes. Les procédés de vérification doivent par conséquent être décrits et justifiés. Les méthodes de vérification portant sur un échantillonnage statistiquement contrôlé peuvent être acceptables.

5.3 Chaque stade de recueil et de gestion des données doit faire l'objet d'un contrôle de qualité en vue de garantir que les données sont fiables et qu'elles ont été traitées correctement.

5.4 Les audits réalisés par le promoteur doivent être menés par des personnes et des moyens logistiques indépendants des responsables de l'essai.

5.5 Toutes les recommandations, exigences ou documents évoqués dans la présente note explicative peuvent faire l'objet d'un audit et doivent donc être mis à la disposition d'un audit émanant du promoteur ou d'un organisme indépendant désigné et (ou) des autorités compétentes (inspection).

5.6 Les sites de recherche, les moyens utilisés et les laboratoires, ainsi que toutes les données (y compris les données de base) et tous les documents doivent être disponibles pour inspection par les autorités compétentes.

GLOSSAIRE

Assurance de qualité : systèmes et procédures mis en œuvre pour s'assurer que l'essai est réalisé et que les données sont obtenues selon les bonnes pratiques cliniques, y compris les modalités portant sur l'éthique, les procédures opératoires standard, les rapports, les qualifications du personnel, etc. La confirmation en est apportée par les contrôles de qualité en cours d'essai et les audits en cours d'essai ou après celui-ci ; ces contrôles et audits portent sur le déroulement de l'essai ainsi que sur les données. Le personnel chargé des audits d'assurance de qualité doit être indépendant du personnel dirigeant l'essai concerné ou participant à sa réalisation.

Audit (d'un essai) : comparaison des données brutes et des relevés correspondants avec le rapport intermédiaire ou final afin de :

• Contrôler que les données brutes ont été correctement rapportées ;
• contrôler que l'essai s'est bien déroulé selon le protocole et les procédures opératoires standards ;

• obtenir des informations supplémentaires n'apparaissant pas dans le rapport final ;
• rechercher si certains moyens ou procédures utilisés pour l'obtention des données ne sont pas de nature à mettre en cause la validité de celles-ci.
Les audits doivent être menés soit par le promoteur, mais par une équipe indépendante des services responsables de la recherche clinique, soit par un prestataire de service.
Un certificat d'audit est une déclaration certifiant qu'un audit adapté a bien été réalisé.

Bonnes pratiques cliniques (BPC) : norme pour la planification, la mise en œuvre et le rapport d'un essai clinique afin d'attester :

• que les données sont crédibles ;

• Que les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent sont protégés.

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) : partie de l'assurance de qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme, selon les normes de qualité adaptées à l'usage prévu et en conformité avec les spécifications de ces médicaments. Toute référence aux BPF doit être comprise comme une référence aux BPF en vigueur.

Brochure de l'investigateur: ensemble de données comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique : les données chimiques, pharmaceutiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les animaux et les résultats d'essais menés chez l'homme antérieurement. La brochure doit contenir suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé. Les informations doivent être mises à jour durant l'essai en fonction d'éventuelles données nouvelles.

Cahier d'observation: relevé, décrit dans le protocole, des données et des autres informations concernant chaque personne participant à un essai. Les données peuvent être enregistrées sur tout support, y compris sur support magnétique ou optique, à condition que le système soit fiable et qu'il permette la vérification.

Comité d'éthique : organe indépendant comprenant des représentants des professions médicales et para-médicales, de même que des non-professionnels de santé, dont la responsabilité est de vérifier que la sécurité, la protection et les droits des personnes participant à un essai donné sont assurés, avec comme prolongement de rassurer le grand public.

Les comités d'éthique doivent être constitués et fonctionner de façon que l'aptitude et la disponibilité des investigateurs, les moyens logistiques et les protocoles, ainsi que le mode de recrutement des personnes participant aux essais et les garanties de confidentialité puissent être évalués objectivement et impartialement, en toute indépendance vis-à-vis de l'investigateur, du promoteur et des autorités concernées. Le statut juridique, la constitution et les exigences réglementaires concernant les comités d'éthique doivent respecter les dispositions en vigueur

La liste des membres du comité d'éthique (précisant leur fonction), ainsi qu'une description de ses modalités de fonctionnement et ses délais de réponse, doivent être accessibles au public.

Confidentialité (concernant les personnes participant à un essai) : respect du secret de l'identité des personnes participant à un essai, et de toute information à caractère personnel ou médical les concernant. Si les procédures de vérification exigent l'inspection de ces données, seule une personne dûment autorisée peut y avoir accès. Toute information permettant d'identifier une personne doit être gardée confidentielle. L'autorisation d'utiliser les données pour vérification doit être obtenue de la personne avant le début de l'essai, en l'assurant d'une parfaite confidentialité.
Lorsqu'il rapporte un événement indésirable ou toute autre information au promoteur et(ou) aux autorités concernées, l'investigateur doit s'assurer que la vie privée de la personne n'est pas violée.

Confidentialité (documentation du promoteur) : maintien du secret d'informations confidentielles provenant du promoteur et ayant un rapport avec la planification, l'exécution, la vérification, l'audit ou

l'évaluation d'un essai clinique.

Consentement éclairé: acceptation libre et formellement exprimée d'une personne en vue de participer à un essai donné et documents y afférent. Cette acceptation formelle ne doit être demandée qu'après information de la personne, précisant les objectifs, les bénéfices, les risques et inconvénients potentiels liés à l'essai ; la personne doit également être informée de ses droits et responsabilités, conformément à la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki.

Contrôle de qualité: procédures opératoires et actions mises en œuvre dans le cadre du système d'assurance de qualité, pour vérifier que les exigences de qualité de l'essai sont respectées. Les actions de contrôle de qualité concernent tous les membres de l'équipe chargée de l'essai, y compris le personnel du promoteur ou de l'organisme prestataire de service intervenant dans la planification, la conduite, le monitorage et l'évaluation de l'essai, la rédaction des rapports et le traitement des données. Elles visent à éviter que les personnes participant à un essai soient exposées à des risques inutiles ou que des conclusions erronées soient tirées de données non fiables.

Coordonnateur (local) de l'essai: personne possédant l'expérience adéquate, désignée par l'investigateur pour participer à la gestion de l'essai sur le site.

Documentation : tout document (sur support papier, magnétique ou optique) décrivant les méthodes et la conduite de l'essai, les facteurs affectant l'essai et les mesures prises. Ceci inclut le protocole, les copies des demandes soumises aux autorités et aux comités d'éthique et les copies de leurs avis et décisions, le curriculum vitæ du ou des investigateurs, les formulaires de consentement, les rapports du moniteur, les certificats d'audit, les correspondances pertinentes, les valeurs de référence des paramètres et variables, les données brutes, les cahiers d'observation remplis et le rapport final.

Données brutes : enregistrements ou copies certifiées conformes des données cliniques et para-cliniques originales de l'essai.

Données de base : dossiers des malades, enregistrements originaux d'appareils automatisés, tracés (ECG, EEG), radiographies, comptes rendus de laboratoire, etc.

Dossier de référence de l'essai : exemplaire sur support papier de toute la documentation relative à un essai clinique (voir Documentation).

Dossier du malade: document contenant les informations personnelles et médicales concernant un patient ou une autre personne volontaire (par exemple un dossier hospitalier, un rapport de consultations ou un dossier spécial du volontaire). Ces dossiers sont nécessaires pour la vérification de l'authenticité des informations présentées sur le cahier d'observation et, si nécessaire, pour le compléter ou le corriger, pour autant que les conditions réglementant l'utilisation et la consultation de ces documents soient respectées (voir Confidentialité).

Effet indésirable: réaction nocive et non désirée se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour modifier une fonction organique. Dans le cas des essais cliniques, les atteintes dues à un surdosage, à des phénomènes d'abus ou de dépendance et à des interactions avec d'autres médicaments doivent être considérées comme des effets indésirables.

Essai clinique : tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et (ou) d'identifier tout effet indésirable et(ou) d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Essai multicentrique : essai clinique exécuté selon un protocole unique et des modalités identiques, réalisé dans des sites différents et donc par plus d'un investigateur (voir investigateur(s)).

Evénement indésirable : tout événement indésirable subi par une personne pendant un essai clinique, qu'il soit considéré ou non comme lié au(x) médicament(s) étudié(s). Un événement

indésirable grave est un événement indésirable dont l'issue est fatale, qui présente un risque pour la vie de la personne, qui est susceptible de provoquer un handicap permanent ou qui entraîne l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son hospitalisation. En outre, toute anomalie congénitale ou manifestation maligne est considérée comme un événement indésirable grave. On appelle événement indésirable inattendu un événement dont le type, la gravité ou l'incidence ne sont pas mentionnés dans la brochure de l'investigateur, dans le dossier général de l'essai ou ailleurs. Lorsque, à l'issue de l'évaluation, une relation probable entre la prise du médicament et l'événement indésirable est établie, cet événement indésirable est considéré comme une réaction indésirable (voir ci-dessous).

Evénement indésirable grave: (voir Evénement indésirable).

Evénement indésirable inattendu: (voir Evénement indésirable).

Inspection: audit officiel effectué par les autorités compétentes, sur le site et (ou) chez le promoteur en vue de contrôler le respect des bonnes pratiques cliniques décrites dans le présent document.

Investigateur(s) : personne(s) responsable(s) de la réalisation pratique d'un essai et de la protection, de la santé et du bien-être des personnes participant à l'essai.

L'investigateur est une personne :
• possédant les qualifications appropriées et légalement autorisée à pratiquer la médecine ou l'art dentaire,
• possédant une formation et une expérience en matière de recherche, notamment dans le domaine clinique de l'essai envisagé,
• familiarisée avec le contexte et les exigences de l'essai,
• connue pour ses hautes qualités éthiques et son intégrité professionnelle.
Le statut juridique des personnes autorisées à agir en tant qu'investigateurs peut varier d'un Etat membre à l'autre.

Pour les études multicentriques, un investigateur coordonnateur ou principal, ayant la responsabilité de la coordination des investigateurs dans les différents sites, peut être désigné.

Médicament étudié: principe actif mis sous une forme pharmaceutique ou placebo évalués ou utilisés en tant que référence dans un essai clinique.

Moniteur: personne désignée par le promoteur ou par l'organisme prestataire de service, responsable auprès du promoteur ou de l'organisme prestataire de service de la surveillance de l'essai, des rapports concernant son état d'avancement et de la vérification des données. Le moniteur doit avoir les qualifications et l'expérience requises pour assurer avec compétence la surveillance de l'essai en question. Des assistants techniques formés peuvent aider le moniteur dans le recueil et le traitement de la documentation.

Organisme prestataire de service: organisme scientifique à but lucratif (privé, universitaire ou autre) auquel un promoteur peut transférer certaines de ses tâches et obligations. Tout transfert de ce genre doit être précisé par écrit.

Personne participant à un essai: être humain volontaire, malade ou sain, participant à un essai clinique.

Procédures opératoires standard: instructions permanentes, détaillées et écrites, du promoteur pour la gestion d'essais cliniques. Elles fournissent un cadre général pour la mise en œuvre et la réalisation efficaces d'un essai particulier telles que décrites dans le présent document.

Promoteur: personne ou organisation qui assume la responsabilité du lancement, de la gestion et (ou) du financement d'un essai clinique. Lorsqu'un investigateur prend lui-même l'initiative d'un essai et qu'il en assume l'entière responsabilité, et que cet essai peut ensuite faire partie d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, l'investigateur joue également le rôle de promoteur.

Protocole: document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes statistiques de l'essai, et qui précise les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré. Une liste des éléments à inclure dans le protocole figure à l'annexe de la présente note explicative.

Rapport final: description complète de l'essai à l'issue de ce dernier, avec une description du matériel et des méthodes mises en œuvre (y compris les méthodes statistiques), une présentation et une évaluation des résultats, les analyses statistiques des résultats et une évaluation critique statistique et clinique.

Vérification/Validation des données: procédures mises en œuvre pour assurer que les données figurant dans le rapport final de l'essai correspondent aux observations originales. Ces procédures sont applicables aux données brutes, aux cahiers d'observation sur papier ou sur support magnétique, aux documents imprimés par ordinateur, aux analyses et tableaux statistiques (voir Audit, Inspection, Contrôle de qualité).